



Generalitat de Catalunya  
**Departament de Sanitat  
i Seguretat Social**

# Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 14, núm. 2. 2002. ISSN - en tràmit

## Malaltia vascular perifèrica

I també:  
**Zoledronat**

La malaltia vascular perifèrica és conseqüència de l'arteriosclerosi de l'aorta abdominal i les ilíaques, femorals i/o poplítees. La claudicació intermitent n'és el símptoma característic, però també pot ser asimptomàtica. Es manifesta per dolor a les extremitats inferiors, sobretot en pujar escales o pendents, que millora en reduir la marxa o amb repòs. A mesura que les lesions progressen, alguns pacients poden experimentar dolor en repòs (sobretot amb les cames aixecades al llit), o fins i tot úlceres o gangrena. La seva prevalença augmenta amb l'edat; prop d'un 5% de les persones de més de 50 anys presenten claudicació, i és més freqüent en els homes. Els principals factors de risc són el tabaquisme, la hipertensió, les dislipèmies i la diabetis. El curs natural de la malaltia és molt variable; fins a un 75% dels pacients s'estabilitzen pocs mesos després del seu inici (o fins i tot milloren), mentre que un 25% empitjora progressivament. Sense tractament, la mortalitat a 5 anys és d'un 30%, sovint per cardiopatia isquèmica [*Med Clin (Barc)*, 110, 191-197, 1998].

Els objectius del tractament són reduir la morbimortalitat cardiovascular (millorant els factors de risc cardiovascular associats), prevenir les complicacions (gangrena, úlcera o amputació) i millorar els símptomes (augmentar la distància màxima caminada abans que aparegui dolor i alleujar el dolor en els pacients que en pateixen).

### Tractament

Es recomana començar amb **mesures no farmacològiques** perquè atenuen la isquèmia i redueixen els factors de risc d'arteriosclerosi. Les mesures terapèutiques més importants són l'abstenció de fumar i l'exercici físic diari (sobretot caminar); ambdues augmenten la distància màxima caminada i alleugen el dolor en repòs (*Arch Intern Med*, 159, 337-345, 1999; *The Cochrane Library*, issue 4, 2001). És aconsellable instaurar una dieta baixa en greixos i, en pacients obesos, reduir el pes. Manquen dades sobre l'eficàcia dels suplementes dietètics, com l'oli de peix, l'all, les vitamines antioxidants o l'àcid fòlic. També cal tractar els factors de risc concomitants, com la diabetis, la hipertensió i les dislipèmies. Si el pacient presenta símptomes intensos que no responen en unes setmanes o mesos, es pot instaurar un tractament farmacològic.

En els pacients amb malaltia vascular perifèrica, el tractament antiagregant redueix la incidència d'esdeveniments cardiovasculars majors (infart de miocardi, AVC o mort vascular) en un 25%, així com el risc d'oclusió i la necessitat de cirurgia (*BMJ*, 308, 81-106, 1994; *BMJ*, 308, 159-168, 1994). Una metaanàlisi recent suggereix que els antiagregants redueixen la incidència

d'esdeveniments vasculars greus (infart no mortal, AVC no mortal, o mort vascular) en un 23% (*BMJ*, 324, 71-86, 2002). **L'àcid acetilsalicílic** (AAS), l'antiagregant més estudiat, a dosis de 75 a 150 mg al dia, s'ha mostrat tan eficaç com a dosis més altes. **El clopidogrel** (75 mg al dia), un anàleg de la ticlopidina, redueix la incidència d'esdeveniments cardiovasculars (infart de miocardi, AVC isquèmic o mort vascular) en grau similar a l'AAS (*Lancet*, 348, 1329-1339, 1996), i es considera una alternativa en els pacients que no toleren l'AAS (*Butll Inf Ter SCS*, 11, 27-28, 1999). Tot i que aparentment està desproveït del risc de neutropènia de la ticlopidina, s'han descrit casos de púrpura trombòtica trombocitopènica durant les primeres setmanes de tractament amb clopidogrel (*Butll Groc*, 13, 13-14, 2000). Cal validació sanitària per a la seva prescripció a càrrec del sistema públic.

Alguns fàrmacs aprovats per al tractament de la claudicació intermitent, com **la pentoxifil·lina**, **el naftidrofuril** i **el buflomedil**, han mostrat millores modestes en la distància caminada. No obstant, els defectes metodològics dels assaigs clínics n'impedeixen una valoració adequada de la seva eficàcia (*Drug Ther Bull*, 40, 5-8, 2002; *Eur J Clin Pharmacol*, 56, 199-206, 2000; *Drugs*, 59, 1057-1070, 2000).

En cas d'empitjorament sobtat dels símptomes (per ex., disminució de la distància caminada), o

d'aparició de símptomes d'isquèmia, cal remetre el pacient a l'especialista. Si els símptomes no milloren després de 3 a 6 mesos de tractament farmacològic, pot estar indicat un tractament quirúrgic de revascularització (curt circuit arterial perifèric, angioplàstia transluminal, endopròtesi o endarterectomia). Aquest tractament sovint és necessari en els pacients amb isquèmia greu, per tal de prevenir l'amputació de l'extremitat (*Lancet*, 358, 1257-1264, 2001).

## Conclusió

La malaltia arterial perifèrica simptomàtica és freqüent i s'associa a un augment del risc de complicacions cardiovasculars, sobretot de cardiopatia isquèmica. Per al seu tractament, cal començar amb mesures no farmacològiques com deixar el tabac, caminar, i tractar altres factors de risc com l'obesitat, la hipertensió, la diabetis i les dislipèmies. Si els símptomes no milloren, es recomana començar un tractament antiagregant amb àcid acetilsalicílic a dosis baixes (75-150 mg al dia), si no hi ha contraindicacions. El clopidogrel (75 mg al dia) es considera una alternativa per als pacients que no toleren l'AAS. Els vasodilatadors perifèrics, com el naftidrofuril o la pentoxifil·lina no tenen eficàcia demostrada. En pacients amb isquèmia d'extremitats crítica amb risc d'amputació pot caldre la revascularització quirúrgica.

## Zoledronat

La hipercalcèmia d'origen neoplàstic és un quadre greu que acostuma a requerir tractament urgent. Per a la hipercalcèmia moderada o greu (concentració plasmàtica de calci  $\geq 12$  mg/dl o símptomes greus), un bifosfonat (com pamidronat, per via intravenosa), juntament amb altres mesures de suport, es considera d'elecció. El zoledronat (Zometa®) és un nou bifosfonat d'administració per via intravenosa autoritzat per al tractament de la hipercalcèmia d'origen tumoral. És una especialitat d'ús hospitalari.

## Característiques farmacològiques

El zoledronat és un bifosfonat amb una gran afinitat per la matriu òssia. El seu mecanisme d'acció és similar al d'altres bifosfonats: inhibeix la resorció òssia. En estudis *in vitro* s'ha observat que té una potència fins a 100 vegades superior a la del pamidronat. S'administra per via intravenosa i s'elimina en forma inalterada per l'orina; la seva semivida d'eliminació és de 7 dies. No cal ajustar

la dosi en cas d'insuficiència renal lleugera o moderada, però en pacients amb insuficiència renal greu se'n desaconsella l'ús (*Med Lett Drugs Ther*, 43, 110-111, 2001; *Drugs*, 61, 799-805, 2001).

## Eficàcia

En dos assaigs clínics en pacients amb **hipercalcèmia tumoral** moderada a greu s'han comparat dosis de 4 i 8 mg de zoledronat (administrades en 5 min), amb la dosi màxima de pamidronat (90 mg administrats en 2 h). En l'anàlisi conjunta de dos assaigs comparatius (287 pacients), prevista *a priori*, no es van observar diferències entre les dues dosis de zoledronat, però ambdues van ser superiors a la de pamidronat en la proporció de pacients amb normocalcèmia ( $\leq 10,8$  mg/dl) al cap de 10 dies (88,4%, 86,7% i 69,7%, respectivament) i en la durada de la normocalcèmia (32, 43 i 18 dies, respectivament) (*J Clin Oncol*, 19, 558-567, 2001). Els resultats de cada assaig clínic per separat també van ser favorables a les dues dosis de zoledronat en comparació del pamidronat, tot i que les diferències no van ser estadísticament significatives.

L'eficàcia del zoledronat s'ha avaluat en dos assaigs clínics en pacients amb **metàstasis osteolítiques** per càncer de mama o mieloma múltiple. En el primer, de cerca de dosi, en 280 pacients, es van comparar dosis mensuals de 0,4, 2 i 4 mg de zoledronat administrades en 5 min amb 90 mg de pamidronat administrades en 2 h; la durada del tractament va ser de 10 mesos i es va observar que les dosis de 2 i 4 mg tenien una eficàcia superior a la de 0,4 mg i similar a la de 90 mg de pamidronat sobre la necessitat de radioteràpia òssia (*Cancer*, 91, 1191-1200, 2001). En el segon, en 1.648 pacients, es van comparar dosis mensuals de 4 i 8 mg de zoledronat administrades en 15 min, amb 90 mg de pamidronat administrats en 2 h; la durada del tractament va ser de 12 mesos (*Cancer J*, 7, 377-387, 2001). L'eficàcia d'ambdues dosis de zoledronat va ser similar a l'observada amb pamidronat en la proporció de pacients que van presentar algun esdeveniment ossi major, així com en el temps transcorregut fins que presentaven el primer esdeveniment. A més, amb la dosi de 4 mg de zoledronat la proporció de pacients que van requerir radioteràpia va ser menor que amb pamidronat, tant en els pacients amb mieloma com

en les de càncer de mama. No obstant, de moment, no està autoritzat a Espanya el tractament amb zoledronat en pacients amb metàstasis osteolítiques.

Dades preliminars suggereixen que també pot ser eficaç en altres indicacions, com la **malaltia de Paget** (*Bone*, 24(suppl 5), 81-85, 1999) o l'**osteoporosi en dones postmenopàusiques** (*N Engl J Med*, 346, 653-661, 2002).

## Toxicitat

Els efectes adversos més freqüents són febre, náusea, constipació, anèmia i dispnea, amb una incidència similar a l'observada amb pamidronat (*Drug Saf*, 21, 389-406, 1999). També pot produir hipofosfatèmia, hipocalcèmia i alteracions renals (urèmia, alteració de la funció renal o insuficiència renal aguda), amb una freqüència lleugerament superior a l'observada amb pamidronat quan s'administra en infusions de 5 min, però similar quan s'administra en infusions de 15 min.

## Dosificació i cost

La dosi recomanada en la hipercalcèmia tumoral és de 4 mg administrats en 15 min, que es poden repetir al cap de 7 dies. El cost d'una dosi de 4 mg de zoledronat (322,35 €) és superior al de 90 mg de pamidronat (252 €).

## Conclusió

El zoledronat és un nou bifosfonat d'administració per via intravenosa que en assaigs clínics comparatius amb pamidronat, ha mostrat una eficàcia superior en la hipercalcèmia tumoral i similar en les metàstasis osteolítiques per càncer de mama o mieloma múltiple, així com un perfil de toxicitat similar. Té l'avantatge que es pot administrar en una infusió de 15 min (en comparació de 2 h amb pamidronat), però és més car. Es pot considerar una alternativa al pamidronat, especialment en el tractament de la hipercalcèmia tumoral.

Data de redacció: **juliol de 2002**

En el proper número: **Tractament de la tuberculosi.**

**Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.**

**Director** Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora** Neus Rams i Pla.

**Redacció** Fundació Institut Català de Farmacologia. **Redactor en cap** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

**Comitè científic** Rafael Albertí, Joan Altimiras, Montserrat Bosch, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Joan-Ramon Laporte, Carles Llor, Rosa Madridejos, M<sup>a</sup> Antònia Manges, Rosa Monteserín, Neus Rams, Pau Salvà, Emilia Sánchez, Joan Serra.

**Secretària tècnica** Adela Perisé i Piquer

**Composició i impressió** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

**ISSN** En tràmit

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:  
<http://www.gencat.es/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)